FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

960

THÈSE

ANNEE 1961 POUR LE N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Marie-Claude BOSSE

née CAILLAT le 16 Février 1934 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS D'HYPOGLYCEMIE DU NOURRISSON AVEC SENSIBILITE A LA L. - LEUCINE

Président : Mr. R. TURPIN, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1961 POUR LE N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Marie-Claude BOSSE

née CAILLAT le 16 Février 1934 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS D'HYPOGLYCEMIE DU NOURRISSON AVEC SENSIBILITE A LA L. - LEUCINE

Président : Mr. R. TURPIN, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon **BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . Jean **VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Profr à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	N.
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Profr à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (C.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (O.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon mari

A ma fille

A mes parents

A mes beaux-parents.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538123_0016

A Monsieur le Professeur R. TURPIN

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des hôpitaux.

Avec notre respectueuse reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a donné et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. LAPLANE

Professeur agrégé de la faculté de médecine de Paris

Médecin à l'hôpital Trousseau.

Qui a inspiré le sujet de cette thèse. En témoignage de profonde gratitude et d'admiration pour l'étendue et la richesse de son enseignement

A Monsieur le Docteur M. ETIENNE

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui nous a guidée, conseillée dans l'élaboration de cette thèse.
En témoignage de reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A PROPOS D'UN CAS D'HYPOGLYCEMIE DU NOURRISSON

AVEC SENSIBILITE A LA L.-LEUCINE.

I N T R O D U C T I O N.

Nous avons eu l'occasion d'étudier une hypoglycémie chronique de l'enfant, au cours de laquelle un test à la L.-Leucine a été positif, ce qui nous a permis de rapprocher ce cas de ceux décrits par Cochrane.

A propos de cette observation nous envisagerons de reprendre l'étude de ce type d'hypoglycémie à l'aide des données de la littérature.

Mac Quarrie (24 - 25) et ses collaborateurs ont réuni un nombre assez important d'hypoglycémies chroniques du nourrisson pour lesquelles ils n'ont pas trouvé de causes organiques. Ils ont conseillé l'administration de corticoïdes et d'autre part suggéré l'emploi d'un régime riche en protéines et pauvre en glucides, proposé en 1936 par Conn.
Mais dans un de leur cas comme dans 1 cas de Talbot, l'application de ce régime aggrava l'hypoglécémie et ses symptômes.

Cochrane (5) a observé les mêmes phénomènes, c'est-à-dire l'apparition de convulsions et une baisse de la glycémie chez certains hypoglycémiques soumis à un régime pauvre en hydrates de carbone et riche en protéines. Il a constaté que l'apparition des troubles survenait lors du sevrage, mais surtout que celui-ci les aggravait toujours. Il se demanda si la grande richesse du lait de vache en caséine (30 g °/₀₀ contre 9 °/₀₀ dans le lait de femme) n'était pas en cause.
Il compara les réactions de ces sujets au lait de vache, puis au lait de femme. Ses constatations l'amenèrent à faire une épreuve à la caséine à raison de 1,5 g/Kg de poids dissoute dans de l'eau et absorbée par voie buccale, à jeûn. Ce test détermine une chute de la glycémie, en 30 à 40 minutes, chez ces sujets hypoglycémiques.

Dans le même ordre d'idées, il a voulu vérifier les effets de la leucine sur la glycémie, sachant (Harris: 16) qu'une surcharge en glucose abaisse le taux de leucine du sang. Il étudia les effets de la L.-leucine, et ceux d'autres acides aminés sur la glycémie.

C'est ainsi qu'il fut amené à isoler un type particulier d'hypoglycémie, provoquée par l'ingestion de leucine.

O B S E R V A T I O N.

Dominique de L a été hospitalisé dans le service du Professeur Agrégé Laplane, à l'âge de 17 mois, pour crises convulsives hypoglycémiques.

L'interrogatoire sur les antécédents familiaux a précisé que: la mère, âgée de 36 ans, et le père, âgé de 34 ans, sont tous deux bien portants; on ne retrouve pas dans leur passé, ni dans leurs familles respectives des notions de diabète ou de convulsions.
Dans la fratrie, 5 enfants, l'aîné (actuellement 10 ans, bien portant) a présenté à 2, 4 et 6 ans des convulsions hyperthermiques. A 7 ans il a eu une poliomyélite des membres inférieurs, laissant des séquelles minimes. Les 3 autres enfants sont bien portants.

L'histoire de Dominique, avant son hospitalisation, est la suivante:
après une grossesse sans incidents, l'enfant est né à terme, pesant 3 Kg 800, l'accouchement a été normal.

Il n'a pas d'autres antécédents pathologiques que ces crises convulsives.

Dominique a été nourri au sein jusqu'à 4 mois, puis, pendant 1 mois, son alimentation fut mixte. Sa courbe de poids a toujours été satisfaisante.

A l'âge de 5 mois, les premières manifestations convulsives apparaissent. La symptômatologie en est banale: la crise débute par une

fixité du regard, quelques contractions du visage, suivie de secousses cloniques plus importantes aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Il perd conscience et bave. On note une cyanose, sans apnée, qui cède progressivement et assez rapidement. L'hypotonie post-critique est marquée mais passagère, l'enfant reprend conscience et est souvent affamé.

La crise dure 5 à 10 minutes, parfois une à deux minutes seulement, et ne s'accompagne ni de morsure de la langue, ni de sueurs; il ne semble pas qu'il y ait eu émission d'urines.

Ces crises surviennent presque tous les jours, toujours le matin, 3 heures après l'ingestion du 1er biberon. Plus rarement, une 2ème crise survient 4 h. après le 2ème repas.
Apparues un mois après le sevrage, (à 5 mois) elles persistent ainsi jusqu'à 9 mois.

Alors que l'enfant avait 8 mois, un traitement de 0,02 g/jour de gardénal a été institué durant 1 mois, sans effet sur les manifestations cliniques.

Un électroencéphalogramme fait à cette époque, montre: un tracé perturbé des ondes amples sur un rythme de base à 4 à 5 cycles/sec. Il n'y a pas d'entraînement à la stimulation lumineuse, pas d'altérations typiques de comitialité. On conseille de donner deux cuillères à café de sucre entre les repas. Les crises disparaissent complètement.

A 10 mois, il est néanmoins hospitalisé en province. Le bilan pratiqué montre un enfant eutrophique; l'examen clinique est négatif.
Les examens biologiques: glycémie = 0,40 et 0,25 g/l. il n'est pas précisé si les dosages ont eu lieu à jeûn, pendant ou après une crise.
Calcémie = 105 mg; phosphatémie = 65 mg.
Le L.C.R. montre une glycorachie basse: 0,30 g/l. La radio du crâne, le fond d'oeil sont normaux.

On ne fait pas de test psychomoteur, et pas de nouvel électro-encéphalogramme.

On conclue: "hypoglycémie fonctionnelle idiopathique" le traitement donné comporte: régime varié 4 repas, 5 morceaux de sucre supplémentaires entre les repas et du cortancyl qui n'a pas été mis en oeuvre.

Pendant 3 mois l'enfant va bien; il a 13 mois, lorsque, sans cause évidente: ni hyperthermie, ni sous-alimentation, il fait une crise identique aux précédentes, peut être un peu plus intense survenant 3 h. après le repas et durant 1/2 h., suivie d'un vomissement 1 h. après la crise.

Nouvelle période sans manifestations, mais à 17 mois, deux nouvelles crises caractéristiques à 1 semaine d'intervalle.

Dominique est alors hospitalisé dans le service.

C'est un bel enfant (de 10 kg 500 - 17 mois) l'examen clinique est tout à fait normal. Le développement psychomoteur paraît normal: il a souri à 1 mois, a tenu sa tête à 3 mois, s'est assis avec une aide à 9 mois, a tenu seul assis à 10 mois, debout à 12 mois, et fait ses premiers pas à 15 mois. Il a dit quelques mots à 16 mois.

Pendant son hospitalisation il va bien et ne fait pas de crise convulsive. Les examens para-cliniques:

1 - confirment l'hypoglycémie par la méthode spectro-photométrique de Somogyi Nelson, 0,50 g/l., 0,53 g/l. à jeûn.

2 - L'épreuve d'hyperglycémie provoquée (1,75 g/kgs. de poids de glucose per os): la glycémie de base = 0,50 g/l.

1/2 h.	= 0,58
1	= 0,50
1,1/2	= 0,40
2 h.	= 0,40
3 h.	= 0,40

la courbe est aplatie, la flèche d'hyperglycémie est très peu élevée et on constate une hypoglycémie secondaire précoce.

3 - L'électroencéphalogramme montre sur le tracé spontané des ondes amples et lentes, à prédominance droite, avec un entraînement important à la S.L.I.

L'hypoglycémie confirmée, l'attention peu attirée par le fait que les crises sont apparues au moment du sevrage, c'est systématiquement que l'on décide une épreuve à la caséine.

LES RESULTATS SONT RESUMES

DANS LE TABLEAU 1 CI-APRES.

TABLEAU I

Glycémie	Epreuves à la Caséine Per Os 1,50 g/Kg de Poids 1er	2ème	3ème	Epreuve à la caséine 4è	Epreuve à la L.-Leucine Per Os 0,15 g/Kg.
de base	0,50 g/l	0,50 g/l	0,50 g/l	0,65	0,40 g/l
1/2 H.	0,40	résultats	0,45	0,55	0,26
1 H.	0,30	inter-	0,40	0,50	0,20
1 h 1/2	0,25	pré-	0,40	0,45	Crise convulsive entrave
2 H.	0,30	tables	0,35	0,50	L'épreuve par administration de sirop de sucre.
3 H.	0,25	0,20	0,30	0,45	1,26 g/l.
Age	17 mois	17 mois 1/2 à quelques jours d'intervalle.		21 mois. Après 3 mois de régime pauvre en protides et avec glucides supplémentaires.	

Par conséquent, après ingestion de caséine, on peut constater une hypoglycémie, surtout nette entre 1 h 30 et 3 h. Les 4 épreuves, la dernière étant faite trois mois plus tard lors d'une seconde hospitalisation, se sont déroulés sans incidents cliniques.

L'enfant sort; la glycémie à jeûn est à 0,52 g/l. On se borne à prescrire des mesures diététiques: suppression du lait, du fromage, ingestion de sucre 45 minutes après les repas et du végélact. Quant aux corticoïdes, on décide de réserver leur emploi au cas d'échec de ces mesures.

Pendant les 3 mois suivants, il a deux malaises, le 1er à 18 mois, lors d'une poussée dentaire, la température est à 37°8. Il renverse la tête en arrière, a quelques contractions toniques aux membres supérieurs et perd connaissance, on ne note pas de révulsion oculaire, ni de morsure de langue, ni émission d'urine; pas de somnolence post-critique.

Le 2ème à 19 mois, un jour, vers 16 h. il n'a pas encore goûté; il devient pâle, s'arrête de jouer 1 minute, reprend son jeu. Il était assis, il n'y a pas eu de chute, ni de mouvements anormaux.

C'est lors d'une 2ème hospitalisation, à l'âge de 21 mois, que l'on pratique l'épreuve à la L.-Leucine (0,15 g/Kg. de poids per os) dont les résultats sont notés dans le tableau I. On constate une hypoglycémie nette 1/2 h. après l'ingestion de cet acide aminé. Une crise convulsive, 1 h. 1/2 après, interrompt l'épreuve; et la glycémie de 3 h. est effectuée après ingestion de quelques cuillérées à café de sirop de sucre.

On fait aussi une épreuve d'hypoglycémie à l'insuline I.V. On dose, avant et après, les catécholamines urinaires, (dosage biologique sur la pression artérielle du chat, par le laboratoire du Prof. Hazard.

1 - Glycémie de base	0,60 g./l.
Après Insuline I.V.	
20 minutes	0,40
40	0,54
60	0,46
90	0,50
120	0,44.

On constate que la chute glycémique est peu importante de 0,20 mais ceci s'explique par le fait que les conditions techniques ont empêché d'injecter la totalité de la dose.

2 - Avant l'ingestion d'Insuline dans les 30 cc d'urines prélevés, il y a 5 γ de Noradrénaline D.L. Après, le tracé ressemble plutôt à l'adrénaline mais il y a moins de catécholamines. Bien qu'une partie seulement de l'insuline ait été injectée, on ne constate, contrairement à ce qui se passe chez le sujet normal, aucune augmentation de l'excrétion de noradrénaline après insuline.

L'électro-encéphalogramme, pratiqué à nouveau, montre une amélioration légère, mais on constate toujours des ondes amples, de 4 à 5 cycles/secondes.

L'efficacité des mesures diététiques semble certaine: on décide de s'y tenir.

Le bilan ainsi pratiqué, confirme l'hypoglycémie à jeûn, montre le rôle déclenchant de la caséine, et d'un de ses composés: la L.-Leucine.

L'hypoglycémie chronique de l'enfant que nous présentons, apparaît sensible à la L.-Leucine comme celles décrites par Cochrane, et dont nous allons maintenant rappeler les observations princeps.
Puis nous procéderons à une étude analytique de la symptômatologie de l'hypoglycémie à la L.-Leucine à l'aide de 40 cas publiés ou cités dans la littérature.

DONNEES DE LA LITTERATURE.

A - LES OBSERVATIONS PRINCEPS DE W. Cochrane (5)

CAS N° 1

Fille de 4 mois, ayant des convulsions (2 à 3 crises par jour) entre les repas, mais pas le matin au réveil. Les crises apparaissent 2 semaines après le sevrage.

Sa soeur (cas n° 2) ayant eu des convulsions hypoglycémiques on fit une glycémie à jeûn qui était à plusieurs reprises entre 0,40 et 0,60 g/l.
Un E.E.G., effectué lors d'une glycémie à 0,38 g/l était normal.
Le taux plasmatique d'activité Insuline-loke (méthode de Randle) était normal.

Quand on lui donnait du lait de vache ou du Soylac (lait synthétique contenant de la fleur de Soja) elle faisait des convulsions et la glycémie baissait. Avec du lait de femme au contraire, pas de convulsion et la glycémie remontait.

Avec un régime mixte, pauvre en protides une crise environ toutes les 6 semaines. Avec du lait de vache dilué (3 parts d'eau et du sucre), pas de convulsions.
Courbe pondérale satisfaisante, développement psycho-moteur normal.

CAS N° 2

Fille de 2 mois 1/2, soeur aînée de la précédente. Convulsions environ 1 semaine après la crise au lait de vache, non sucré. Glycémie à jeûn entre 0,30 et 0,50 g./l.
Une crise tous les 3 mois, mais pas de retard psycho-moteur. Une laparotomie montra un pancréas normal.

CAS N° 3

Garçon de 5 mois; début des convulsions à 2 mois glycémie variant entre 0,17 et 0,50. Pancréatectomie des 2/3 distaux. L'histologie montre 4 fois la quantité normale de tissu langerhausien. A la biopsie du foie pas de polycorie.

Après l'opération, la glycémie à jeûn baissa. Les convulsions cessèrent par un traitement cortisonique, mais retard mental.

CAS N° 4

Père des cas 1 et 2. De 10 mois à 13 ans, il eut parfois des accès de somnolence, et quelques crises convulsives. Mais bien portant au moment de l'examen. Glycémie à 0,48 g.
Activité "Insulin-like" du plasma normale. Pas d'autres enfants que les 2 cités.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS DES EXAMENS BIOLOGIQUES

- Les courbes de tolérance au glucose étaient normales.

- Effets de protéines: de la caséine (à 1,50 g/Kg) fut donnée aux 3 enfants à jeûn.
La glycémie baissa en 20 minutes et surtout de la 40ème à la 60ème minute, passant d'environ 0,45 à 0,20 g puis remonta lentement à environ 0,30 g à la 90ème minute.

L'amino-acidémie (méthode de West) était maxima lors de l'hypoglycémie maxima. Pas d'effet de la caséine sur les sujets normaux; pas d'effets, chez les 3 enfants hypoglycémiques, de la tyrosine et très peu d'effet de la gélatine, bien que ces deux produits élèvent l'amino-acidémie, comme la caséine.

La L.-Leucine, en suspension dans l'eau, avait un effet semblable à celui de la caséine: hypoglycémie 30 à 45' après l'ingestion. La glycémie baissait chez les 4 sujets à environ la moitié du taux de base, s'accompagnant de manifestations cliniques d'hypoglycémie. L'augmentation de la dose de L.-Leucine (0,30 g/Kg. au lieu de 0,15 g/Kg.) augmentait l'importance et la durée de l'hypoglycémie.

B - ETUDE ANALYTIQUE DE L'HYPOGLYCEMIE A LA L.-LEUCINE. A PROPOS DE 41 CAS PUBLIES OU CITES DANS LA LITTERATURE.

Cochrane (5-6) décrit 6 cas, on mentionne 6 autres (7) il relate (7) aussi que, sur 12 enfants hypoglycémiques ne présentant pas de manifestations cliniques, soumis aux épreuves à la caséine et à la L.-Leucine, 6 sur les 12 s'y révèlent sensibles.
Grumbach présente 3 cas (14). Hartmann et Coll. 2 (17). Mabry et Coll 2 cas (sur 9 hypoglycémiques testés) (29). Loeb 1 cas (21) Chaptal 1 cas (4). Jeune 1 cas (19)

Enfin il est mentionné par Behal Thomton (1) 1 cas Haddad 1 cas (15). Rosenthal 1 cas (35). Royer 3 cas (36). Schubert 1 cas (37) Ulstrom 4 cas sur 10 testés (42). Cornblath 2 cas (10).

Nous avons des renseignements précis que pour 22 cas sur un total de 41 cas.
Quelques auteurs (Butterfield (2) - Schwartz (38) Nathan (31) Overstreet (32) Weisenfeld (45) mentionnent la coëxistence d'une hypoglycémie sensible à la Leucine et d'un carcinome (1 cas ou d'un adénome Langerhansien (4cas)

1 - Les circonstances étiologiques.

a - Les antécédents familiaux et caractère familial de l'affection

Pour 14 cas, les antécédents familiaux ont été étudiés, 4 fois l'enquête est négative, comme elle l'est aussi dans notre observation.

Mais 4 cas présentent, dans leur ascendance, au moins 1 diabétique (1 mère, 1 grand-père, 1 tante) dans l'un de ces cas, les familles paternelle et maternelle ont des diabétiques; en outre la mère et une soeur, non diabétiques ont fréquemment des lipothymies le matin. Pour un autre, le père et la mère ont eu des épreuves pouvant faire penser à un état paradiabétique.

Comme antécédents familiaux neurologiques, pour 6 cas, on retrouve:

- 1 fois un père ayant fait des convulsions généralisées et des accès de somnolence de 10 mois à 13 ans (Testé à la L.-Leucine +)

- 2 fois, une mère ayant eu des convulsions, dites hyperthermiques, dans l'enfance.

- 1 fois une tante maternelle, 1 fois 1 oncle maternel et 1 fois une soeur ont eu des convulsions, d'origine indéterminée, dans l'enfance.

Enfin il est intéressant de mentionner que l'étude de la sensibilité à la leucine des parents et collatéraux a été recherchée et que, sur 12 sujets testés: 6 furent sensibles à l'ingestion de Leucine (2 pères, 4 mères) 3 de ces adultes présentent une glycémie à jeûn de 0,70 +_ 0,05 g/l qui s'abaisse à 0,40 g/l, 40 minutes après l'ingestion de 0,15 g/kg de leucine. 2 de ces cas présentent, pendant l'épreuve, des manifestations cliniques: pâleur, faiblesse Quant au 3ème il a eu une perte de connaissance. Le 4ème cas est testé par 3 fois, avec des doses croissantes de leucine intra-veineuses (15 mg/Kg, 50 mg/Kg., 100 mg./Kg), la glycémie à jeûn 0,80 g/l s'abaisse, à 0,50 g/l en 40'. Le sujet prétend avoir bien supporté l'épreuve mais paraît agité et pâle. (C'est le seul de ces adultes qui a présenté des convulsions avec somnolence, dans son enfance).

Dans une même fratrie, il est rare de trouver un autre enfant atteint: les cas de Cochrane font exception. Mais deux fratries (15-20) ont été explorées et sur les 8 enfants ainsi testés, 1 seulement a été trouvé sensible à la L.-Leucine.

En conclusion, l'incidence familiale suggérée par Cochrane, s'avère relativement fréquente. Cependant il faudrait faire de multiples enquêtes soigneuses, contrôlées par des tests répétés, dans les familles et fratries, pour pouvoir préciser le mode d'héritage de ce syndrome qui semble avoir une détermination génétique.

b - Antécédents obstétricaux.

11 fois, nous retrouvons une grossesse normale, avec travail normal et accouchement à terme.
1 fois (18) grossesse et travail sont normaux; l'accouchement a lieu 1 mois avant terme. Il s'agit d'un gros bébé de 4 Kg. 500, né de mère diabétique, qui présente dans la période néonatale de nombreuses crises de cyanose et d'apnée.
1 fois, l'enfant est né à terme, après une grossesse normale, mais la mère a présenté un état pré-éclamptique lors de l'accouchement.
L'enfant est réanimé (apnée) puis mis en incubation. Il présente, pendant les 24 premières heures, 2 apnées; on note l'absence de signe de Moro et une hyperexcitabilité. Le L.C.R. est dans les limites de la normale.
Les incidents pathologiques pré, per et post-nataux sont donc rares.

c - Poids de naissance.

On constate qu'il est un peu élevé et atteint 3 Kg. 900 de moyenne pour 13 sujets, les valeurs extrêmes étant 3 Kg 200 et 4 Kg 700. Ceci serait à vérifier sur un plus grand nombre de cas.

d - Le sexe:

Les 26 cas pour lesquels cette donnée est précisée se répartissent ainsi:

- 22 enfants dont 8 filles (une de race noire) et 14 garçons.

- 4 adultes: dont 2 femmes (38) et 2 hommes (3-43), présentant une hypoglycémie liée à un adénome langerhansien (30), un carcinome (1 cas) et une sensibilité à la Leucine.

Pour les 22 enfants présentant une hypoglycémie sensible à la L.-Leucine, on constate une légère prédominance masculine. Mais peut-on lui attribuer une valeur significative?

e - Période antérieure aux accidents hypoglycémiques

Nous constatons que 13 fois sur 14, comme dans notre observation, les développements psycho-moteur et somatique de ces enfants sont normaux, et qu'ils ne présentent pas d'incidents pathologiques, ni manifestations neurologiques particulières dans la période antérieure aux accidents hypoglycémiques.

Pour 1 cas, (27) (qui a été réanimé à la naissance) les signes d'hypotonie et d'hyperexcitabilité, déjà mentionnés, persistent pendant la semaine qui précède les épisodes convulsifs nombreux: ceux-ci ont été au nombre d'environ 30 à 40 par jour, pendant 2 semaines.

Dans la majorité des cas, aucun antécédent antérieur notable.

f - Age d'apparition des premières manifestations cliniques.

Les premiers incidents apparaissent en règle avant un an. Pour les 20 cas étudiés, l'âge moyen est de 3 mois 1 semaine (3 cas dès les premiers jours de la vie comme limite inférieure et comme limite supérieure 8 mois).

Notre observation se situe dans l'ordre de ces données.

Tandis que celles de Schubert (37) et Jeune (20) font exception, l'âge de début étant retardé à 4 ans pour le premier et 8 ans, 9 mois pour le second.

Il est intéressant de comparer, l'âge moyen d'hospitalisation qui, pour les 20 cas, est de 10 mois (variations extrêmes 10 jours à 30 mois) à l'âge moyen d'apparition: 3 mois. Il s'est donc écoulé un certain temps avant que le diagnostic ait été envisagé.

g - Rapports chronologiques entre les accidents et les variations du mode d'alimentation.

Pour 9 cas où ces précisions sont données, nous constatons:

Dans 3 cas (5-22) les signes d'hypoglycémie surviennent dès les premiers biberons de lait de vache, ou dans les premiers jours du sevrage. Même coïncidence pour notre cas.

Dans 3 cas (6-7-27) les manifestations débutent dès les premiers jours de la vie, alors que l'enfant est mis au lait artificiel.

Dans 1 cas (27) les crises débutent à 4 mois, alors que l'enfant a toujours été au lait artificiel.

Dans 1 cas (15) l'enfant a 8 mois et son alimentation est variée (viande, oeuf, fromage, lait de vache etc...).

Dans 1 cas, enfin, les premières manifestations apparaissent alors que l'enfant est encore au sein (5).

On peut donc considérer, que le sevrage est un facteur déclenchant peu important, si l'on envisage la totalité des cas. Mais si l'on ne retient que les nourrissons alimentés initialement au sein, la notion de sevrage devient alors très évocatrice (20).

---

2 - Séméiologie

a - Les manifestations critiques et leur fréquence.

Ce sont les accidents neurologiques qui dominent le tableau, se manifestant par des crises convulsives (14 fois), associées à des troubles de la conscience; perte de connaissance, somnolence plus ou moins prolongée; survenant 3 h. après un repas riche en protéines ou à jeûn, comme dans notre observation.

Pour 7 cas, ces crises sont inaugurales, leur répétition est difficile à préciser. Pourtant pour 3 cas, la fréquence moyenne atteint 2 crises par jour, pendant une période moyenne de 5 semaines.

Dans 1 cas, l'enfant présente 3 crises en une journée, puis on réussit à le contrôler par le traitement corticoïde et diététique.

4 cas présentent, comme signe de début, une soudaine pâleur, avec perte de connaissance et regard fixe, suivie d'un état de somnolence durant 5 à 15 minutes, et 6 heures pour 1 cas.
Ces accès surviennent en moyenne 1 fois par jour, entre les repas, pendant une période variant de quelques jours à quelques semaines; s'émaillant de crises convulsives généralisées.
Pour 1 cas, une lipothymie suivie, un mois après, d'une crise convulsive; puis malgré le traitement, en 6 mois l'augmentation de l'intensité et de la fréquence des signes cliniques est mentionnée.

Enfin 7 fois on note que les incidents se limitent à des tremblements des extrémités, avec 1 fois, clonie au niveau du visage, et 3 fois survenue de crises convulsives au décours de l'évolution.
Ces trémulations apparaissent le plus souvent quelques heures après le repas, mais leur survenue pendant les repas est signalée dans 2 cas.

Des manifestations diverses, sont plus rarement retrouvées, telles que hyper-excitabilité, strabisme passager, cyanose, dyspnée, malaises lipothymiques, anorexie.
Enfin, il est intéressant de souligner, comme l'avait noté Cochrane, la rareté des signes témoins d'une décharge d'adrénaline; mais on retrouve quelque fois, lors d'une épreuve à la leucine, une tachycardie, des sueurs.

b - Troubles caractériels et du développement psychomoteur.

Nous reverrons cette rubrique dans l'évolution mais nous pouvons déjà signaler les points suivants: ils sont fréquents, et précoces. La gravité de ces troubles varie avec l'âge de l'enfant, la fréquence et l'intensité

des phénomènes critiques et un éventuel retard au traitement.

Dans 3 cas, on note l'apparition précoce des troubles du développement psychomoteur (4 - 7) du caractère (20) et leur amélioration apportée par la thérapeutique (4 - 20).

c - L'électro-encéphalogramme.

α -Le tracé de base a été étudié dans 12 cas. Il est normal pour 7 sujets, (5 - 6 - 15) soumis à cet examen en moyenne 3 mois (extrêmes de 1 à 10 mois) après le début des troubles. La glycémie a été parfois dosée au cours de l'enregistrement (6) on a noté les taux de 0,40 et 0,48 g/l.

Pour 4 autres (5 - 6 - 15),5 mois après le début des crises,le tracé montre une souffrance cérébrale diffuse, pas de signe en foyer, mais un ralentissement et une plus grande amplitude des ondes.

Dans un de ces cas (18) l'examen est pratiqué un an I/2 après la première crise isolée, puis suivie de nombreux incidents convulsifs, associés à des pertes de conscience. Il montre des signes de commitialité sous-corticale photo-sensible, d'intensité moyenne non modifiés par l'injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique. Glycémie au cours de l'enregistrement 0,58 g et 0,60 g/l.

β - Le tracé sous épreuve à la L.-Leucine, a été étudié dans 2 cas (6).
Avant l'épreuve, les tracés sont normaux et les glycémies à 0,40 et 0,48 g/l.

Les modifications électro-encéphalographiques apparaissent 20' après l'ingestion de leucine; 30 minutes après l'ingestion, la glycémie étant à 0,16 g/l le sujet est somnolent et des mouvements cloniques agitent son bras droit. Le tracé est perturbé, les ondes sont amples, irrégulières et bisynchromes.

Sous l'effet de l'administration, per os de sirop de sucre, la glycémie remonte au bout de 8 minutes à 0,78 g/l. et sur le tracé quelques bas voltages apparaissent. Il se normalise 25 minutes, après que la glycémie soit elle-même stabilisée. L'enfant reste somnolent pendant 1 heure.

Pour le 2ème sujet, la glycémie de base à 0,48 g/l chute à 0,23 en 25 minutes et des convulsions surviennent, sur le tracé, les ondes s'amplifient deviennent irrégulières, bisynchrones.

- Puis, 18 minutes après administration de sucre, l'enfant est hypotonique, la glycémie est à 0,84 g/l et le tracé se normalise.

d - L'examen clinique -

L'enfant, habituellement est eutrophique, et le reste de l'examen clinique est entièrement négatif. Il est en particulier, noté l'absence de troubles hépatiques ou endocriniens (exception faite pour les états cushingoïdes secondaires au traitement corticoïde).

3 - Les épreuves biologiques non spécifiques.

Il s'agit des épreuves constituant l'étude de base de toute hypoglycémie fonctionnelle.

a - La glycémie après jeûne de 10 h. en moyenne.

Elle atteint dans toutes les observations un taux moyen de 0,35 g/l (par la méthode de Somogyi Nelson, prélèvement de sang capillaire) avec des variations extrêmes de 0,17 à 0,60 g/l. Elle est donc anormalement basse.

b - La glycorachie:

Devant les convulsions, une P.L. est pratiquée (5-6-18-22) pour éliminer une cause méningée; si les autres éléments du L.C.R. sont normaux, la glycorachie, elle, est abaissée.

Elle a été étudiée dans 6 cas: Taux moyen 0,26 g/l (de 0,14 à 0,44).

c - Le cycle glycémique:

L'étude de la glycémie des 24 h. (7 - 27) tend à montrer une grande variabilité du taux du glucose sanguin, chez ces enfants "sensibles à la leucine"
Les taux, les plus bas, apparaissent entre les repas et très tôt le matin, s'accompagnent des manifestations cliniques habituelle d'hypoglycémie.

Pour 7 cas (6 - 6 - 18 - 22 - 27) les auteurs étudient les variations de la glycémie dans l'intervalle des repas, en faisant des prélèvements toutes les 10 minutes.

Le taux minimum atteint est de 0,25 g/l et les manifestations cliniques apparaissent 2 h 30' +_ 15' après les repas.
Cochrane (7) constate que l'administration de quelques morceaux de sucre entre les repas diminue la fréquence des crises, et retarde le taux minimum de la glycémie, qui apparaît alors 3 h 30 à 3 h 45' après les repas (d'où l'intérêt des repas rapprochés). Il vérifie que sous l'influence de Cortisone, donnée per os toutes les 8 h., l'hypoglycémie maxima se situe pendant les repas et s'accompagne de secousses cloniques légères des extrémités.

Sous l'influence du traitement cortisonique, Mabry et Coll (27-30) font remarquer que le taux de la glycémie à jeûn remonte de 20 %, mais tend à s'abaisser lorsque ce traitement est interrompu.

Cette étude des variations glycémiques de ces sujets met en évidence, le rôle important que joue la diététique dans le traitement de ces hypoglycémies sensibles à la L.-Leucine.

d - L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par le glucose per os 0,80 à 1,75 g/Kg. de poids, ou par voie veineuse 0,50 g/Kg de poids (20)

Dans 8 cas (5 - 15 - 22) quoique les courbes soient habituellement modifiées par un taux initial, à jeun, bas, leur profil peut être considéré comme normal.

Dans 2 cas (6) la flèche d'hyperglycémie est diminuée et retardée, apparaissant 1 h. à 2 h. après le début de l'épreuve.
Dans notre observation, on constatait une flèche peu élevée, suivie d'une hypoglycémie secondaire précoce.

Enfin, chez les adultes (2 cas) présentant une sensibilité à la Leucine, et un adénome langerhansien, il est noté que l'hypoglycémie secondaire est très basse et prolongée.

e - Epreuve d'hypoglycémie provoquée par l'Insuline.

Elle est rapportée dans 9 observations. Dans 3 cas (5) la réponse hypoglycémique à l'injection d'insuline est considérée comme normale.

Dans 4 cas (15-18-20) une baisse exagérée et prolongée de la glycémie, s'accompagnant de manifestations cliniques, pâleur, tachycardie, sueurs, voire convulsions, témoignent d'une sensibilité extrême à l'insuline, hypersensibilité qui a été notée aussi par Royer dans 3 cas non publiés (36).

f - Epreuves d'hyperglycémie provoquée par l'adrénaline et par le glucagon.

Dans 11 cas pour l'épreuve à l'adrénaline et 10 pour celles au glucagon, les résultats s'inscrivent dans les limites de la normale.

Dans 1 cas (20), on note l'absence complète et inexpliquée de réponse hyperglycémique à l'épreuve à l'adrénaline, alors que celle au glucagon, faite ultérieurement sous traitement, est normale.

Dans 3 cas (32) les réponses à l'injection d'adrénaline et de glucagon sont parfois plus élevée que la normale.

Enfin dans 7 cas (5 - 15 - 18 - 27) l'un ou l'autre de ces produits furent capables de relever la glycémie et d'interrompre les manifestations provoquées par les épreuves de surcharge au glucose, à la caséine et à la Leucine.

4 - Les épreuves biologiques spécifiques.

a - L'épreuve à la caséine:

Telle que la proposée COCHRANE, elle consiste à donner par voie buccale, à jeûn, 80 à 100 cc d'eau dans lequel ont été dissous 1,5 g/Kg de poids d'hydrolysat de caséine, qui contient 10 % de leucine, donc correspond à l'ingestion de 0,15 g/kg. de leucine.
Les prélèvements sanguins sont faits toutes les 10 minutes (5 - 30) toutes les 15 minutes (18 - 22).

Cette épreuve, souvent mal tolérée par l'enfant, peut nécessiter l'utilisation d'un tubage gastrique (pour éviter les vomissements).

Chez les sujets normaux ne présentant pas de troubles de la glycorégulation, il n'y a pas de modification notable de la glycémie, au cours de cette épreuve.

Sur 12 enfants, dont l'hypoglycémie a été découverte par des dosages systématiques 6 présentaient une hypoglycémie 1 h. après ingestion de caséine (7) et 3 ont fait des convulsions, obligeant à interrompre l'épreuve.

Dans 13 cas d'hypoglycémie avec manifestations cliniques, on nota une baisse de la glycémie; celle-ci était initialement à 0,50 $\pm$ 0,10 et baissa à 0,30 - 0,25 entre la 30ème et la 60ème minute.

1 cas (18) eut une convulsion.
Dans 3 cas (5) il y eut somnolence et abattement

I cas (I8) ne présentait pas de modification de la glycémie (alors qu'il était sensible à la leucine) mais il a été testé avec 95 cc de dextrose amigen soit 3,3 g d'amigen, dose correspondant à 0,03 g/Kg de poids de leucine, donc inférieure aux doses habituelles.

b - Epreuve à la Leucine

* Techniques:

1 - la plus employée est l'ingestion par voie buccale de 150 mg./Kg de poids de L.-Leucine, le sujet étant à jeûn. Cette méthode est comparable à l'absorption de caséine.

2 - Mabry et Coll, pour éliminer les variations dues à l'absorption gastro-intestinale et espérant reproduire plus fidèlement les résultats, ont proposé la voie intra-veineuse.
Une solution contenant 75 mg/Kg. de poids de leucine, obtenue par chromatographie, dissoute dans une solution stérile isotonique, est injectée rapidement en 1 minute. L'inconvénient majeur de cette méthode est dû au faible pouvoir de solubilité de la leucine, qui oblige à utiliser une quantité importante de solvant. D'autre part, la voie veineuse exige de tyndalliser au préalable la solution.
Les prélèvements de sang capillaire sont recueillis toutes les 10 et 15' et la glycémie mesurée par la méthode de Somogyi Nelson.

Les variations de l'amino acidémie sont aussi dosées (7) pendant l'épreuve. Et Mabry et Coll recueillent les urines de 24 h. pour y apprécier l'élimination des acides aminés.
Le couplage de l'épreuve à la L.-Leucine avec le dosage de l'activité "insuline-like" du plasma a été effectué par quelques auteurs: nous y reviendrons plus loin.

* Résultats.

Chez les sujets normaux, enfants ou adultes, (7 - 22) l'absorption de L.-Leucine ne provoque pas de modifications de la glycémie (12 cas étudiés.) Quant à l'injection intra-veineuse, pratiquée sur 7 enfants normaux, elle a déterminé une très légère baisse de la glycémie (5 à 10 %).

Chez les sujets sensibles à la leucine l'ingestion provoque une baisse précoce, avant 45 minutes (entre la 20ème et la 40ème minute), intense, le taux chute à la moitié au moins du taux initial, suivie d'une remontée, habituellement en 1 heure.

Parallèlement à la chute glycémique, les sujets sensibles deviennent rapidement irritables, somnolents. Fréquemment, 15 cas sur 20, des crises généralisées ou un coma, apparaissent 40' après l'ingestion. Ces manifestations nécessitent l'interruption de l'épreuve par du sérum glucosé, ou de l'adrénaline.

Par la méthode intra-veineuse, les résultats sont sensiblement voisins; toutefois la baisse de la glycémie est plus précoce, 20 minutes, et plus intense (27); mais provoque inconstamment des manifestations cliniques frustes: quelques secousses des extrémités, pâleur, somnolence persistant pendant 2 h.

Pas de modification de l'amino-acidurie des 24 heures , 2 cas (27).

Mais, l'amino-acidémie augmente parallèlement à la chute de la glycémie, le taux maximum des acides aminés coïncide avec la glycémie minima, 5 cas (5 - 7 - 33).

Quant à l'activité "Insulin-like", elle augmente parallèlement à l'hypoglycémie 10 cas (1 - 6 - 7 - 15 - 35). Pour 3 cas (22 - 44), aucune modification n'est observée.

Variation des résultats de l'épreuve à la caséine, ou à la L.-Leucine, sous l'effet du traitement.

Dans 1 cas (20) il est noté une disparition de la sensibilité à la leucine, après 7 jours de traitement par l'A.C.T.H. retard 25 mg. par jour.

Mais, par contre, nous trouvons 8 cas, où la sensibilité à la leucine persiste sous traitement corticoïde. Il est même noté, dans 2 cas, (6 - 27) que le diagnostic a été fait tardivement. Dans un de ces 2 cas, l'enfant avait, depuis 2 ans, un traitement régulier à l'A.C.T.H., 20 mg par jour environ. L'autre cas, 9 mois, avait comme traitement 15 mg par jour pendant 6 jours de Prednisone.

Payne, Woolf revoient 4 cas de Cochrane après 3 ans de traitement, et malgré l'amélioration clinique, les réactions biologiques et cliniques au test sont identiques.

* Tare familiale:

Nous avons déjà vu, que sur 12 parents et collatéraux testés, 6 ascendants et un collatéral furent sensibles à l'ingestion de Leucine, 1 ascendant à l'injection intra-veineuse.

* Particularités:

2 cas d'hypoglycémie néonatales (10) nés de mères pré-éclamptiques, présentèrent une sensibilité lors d'une première épreuve à la caséine pour l'un, à la leucine pour l'autre, faites au 2ème jour de la vie. Cette sensibilité disparaît lors de la 2ème épreuve faite 15 jours après, dans ces 2 cas.

A notre connaissance, sur 7 sujets testés, présentant une hypoglycémie avec adénome langerhausien, 4 furent sensibles à la leucine (31 - 32 - 38 - 43). Et pour 2 de ces 4 cas, il est précisé que la sensibilité disparut après ablation chirurgicale de l'adénome.
Enfin 1 carcinome (38) était sensible à la leucine; cette tumeur métastatique n'a pu être totalement extirpée, la sensibilité persistait après l'intervention.

En conclusion, la valeur du test à la caséine ou à la L.-leucine paraît probante; nous discuterons plus loin sa spécificité.

c - Autres épreuves de charge en acides aminés

Elles ont peu d'intérêt en pratique clinique. La D.-leucine, avait des effets hypoglycémiants chez deux sujets sensibles à la L.-leucine (28) La L.-Isoleucine dans 5 cas sur 5 (1 - 28 - 15 - 35). La valine donnait des résultats particulièrement inconstants.

Ces acides aminés voisins de la L.-Leucine ont des effets hypoglycémiants moins prononcés et très variables d'un sujet à l'autre et d'un test à l'autre chez un même sujet.
15 autres acides aminés, étudiés dans quelques observations, sont dépourvus d'effets notables.

Parmi les métabolites de la L.-leucine on constate (7 - 15 - 28) que l'acide -céto isocaproïque est le seul à avoir un effet hypoglycémiant aussi marqué que celui de la L.-leucine, pour des doses correspondantes.

5 - Le traitement

a - Celui de la crise d'hypoglycémie elle-même nous retiendra peu: on peut utiliser le sirop de sucre per os ou, si le sujet est incapable de l'absorber, le sirop de sucre par tubage gastrique ou mieux duodénal ou bien le glucose intra-veineux; l'adrénaline et le glucagon ont été aussi utilisés par voie parentérale, mais sont d'action moins rapide que le glucose par voie veineuse.
En fait, l'important n'est pas tant de juguler la crise d'hypoglycémie, qui engage rarement le pronostic par elle-même, que d'éviter sa répétition et la persistance de séquelle psychiques qui en découlent directement.

b - Traitement de fond et prévention.

Il n'est pas de médications spécifiques pour cette affection. Les éléments de la thérapeutique sont représentés essentiellement par des mesures diététiques et par l'A.C.T.H.

- Les corticoïdes

Ils ont donné des résultats satisfaisants dans certaines hypoglycémies idiopathiques de l'enfant (21-24) mais, dans ces cas particuliers, ils se sont révélés, à eux seuls, inefficaces à prévenir l'apparition des troubles chez le nourrisson.

- Dans 6 cas, un traitement à l'A.C.T.H. est donné à dose de 10 mg-20 mg/jour pendant une durée allant de un mois à 2 ans. Le taux de glycémie à jeûn augmente de 10 % sous A.C.T.H., puis il s'abaisse à nouveau et les crises réapparaissent (2 mosi après le début du traitement) 3 de ces cas aboutissent à des syndromes Cushingoïdes.

Pour 5 de ces 6 cas et pour 5 autres, les corticoïdes sont poursuivis mais on prescrit un supplément d'hydrates de carbone 30' après les repas: les accidents hypoglycémiques disparaissent, les taux de glycémie

sont dans les limites de la normale mais les séquelles psycho-motrices persistent (8 cas).

- Cependant, dans 1 cas (22) diagnostiqué tôt (1 semaine après le début), l'enfant est remis au lait de femme, et 1 mg/kg/jour de cortisone lui sont donnés pendant 3 semaines; la glycémie remonte, le traitement est maintenu pendant 3 mois, à dose progressivement décroissante; l'amélioration clinique et biologique, rapide, semble être durable.

- Dans un cas (20) chez une fille âgée de 10 ans, A.C.T.H. retard I.M. 25 mg/jour pendant 15 jours; puis les injections sont plus espacées; au bout de 1 mois 1/2, 1 injection par semaine. Le régime est normal, on évite de prolonger les périodes de jeûne. Dès les premiers jours, on note une amélioration somatique, mentale et biologique et même une disparition de la sensibilité à la L.-leucine au test de surcharge (20). L'enfant a été reconvoquée 11 mois après le début du traitement, 3 malaises étant apparus durant cette période après ingestion de viande - on limite alors la ration carnée à 100 g/jour et on élève la dose d'A.C.T.H. de 1 à 2 injections par semaine A.C.T.H. retard 25 mg. L'enfant est revue 11 mois plus tard, c'est-à-dire 22 mois après le début du traitement: l'amélioration est totale à cette date.

- Les mesures diététiques

- Le supplément post-prandial d'hydrates de carbone, donné 30' après les repas, sous forme de jus de fruit sucré, apportant environ 10 g de glucides, permet de prévenir les crises mais il est nécessaire de vérifier le cycle glycémique des 24 H (6) afin de rechercher une baisse possible de la glycémie insuffisante pour provoquer des manifestations cliniques, mais susceptible d'entraîner quand même une souffrance cérébrale et ses conséquences.

- On doit envisager en plus une restriction des apports protidiques en vue de diminuer la dose de L.-leucine ingérée mais l'application pratique en est délicate car la L.-leucine est un acide aminé essentiel dont la carence entraîne un retard de la croissance.

Les besoins quotidiens, dont les limites sont assez difficiles à préciser sont environ de I46 mg à I70 mg par Kg. de poids par jour pour la leucine et 76 à 90 mg/Kg. de poids/jour pour l'isoleucine (39).

6 enfants normaux soumis à un régime carencé, présentèrent un gros retard de la croissance pondérale.

Hartmann, (I8) dans un cas sensibleà la leucine, montre qu'une quantité de leucine ne dépassant pas 40 mg/Kg/J est suffisante pour provoquer une hyperglycémie et ses manifestations cliniques. Le sujet est alors mis à un régime très carencé en leucine, les glycémies s'améliorent et les manifestations cliniques disparaissent totalement mais en quelques semaines, l'enfant est anorétique et perd du poids. Ainsi la rançon de l'amélioration clinique et biologique obtenue par ce régime carencé difficile à calculer, fut un arrêt prolongé de la croissance .

Dans 3 cas, sensibles à la leucine (6 - 27) ainsi que notre cas, une amélioration est obtenue par un régime comprenant un supplément postprandial de glucides, et une restriction protidique modérée (contrairement au cas de Hartmann) n'entravant pas la croissance.

Cette position paraît plus rationnelle qu'une restriction massive en caséine et cependant cliniquement satisfaisante.

Quelques mesures accessoires, mais de valeur :

- il faut éviter les jeunes prolongés (20, 30) et réduire la durée du jeûn nocturne afin d'éviter les hypoglycémies du petit matin.

Dans le même ordre d'idée (27), il faut donner des petits repas plus rapprochés, plus nombreux pour le nourrisson, et dans lesquels l'apport protéique sera également réparti.

Chez le jeune nourrisson, (30) une alimentation au lait de femme est conseillée (22) et à la rigueur un lait artificiel qui contient moins de leucine que le lait de vache à valeur calorique égale.

Puis, l'enfant sera mis à un régime plus varié dès que possible, en appliquant les mesures diététiques déjà citées.
Dans 2 cas, (5) l'application de ce régime amena une amélioration clinique et biologique durable. Vus 3 ans plus tard, (48) les enfants n'avaient pas de retard mental.

- Les anti-convulsivants

L'administration d'anti-convulsivants a été faite seule dans 6 cas (5 - 15 - 18), elle fut, comme pour notre observation, sans effet.
Sa suppression, associée à des prescriptions diététiques (régime pauvre en protéines et riche en glucides) dans 2 cas n'amena ni aggravation ni rechute.

- Pancréatectomie

Elle a été réalisée chez 4 nourrissons, avant que le diagnostic de sensibilité à la leucine ait été fait.
1 fois (7) il y eut une amélioration relative,
2 fois, un échec, après l'ablation des 2/3 du pancréas histologiquement normal, dans un des cas (6) et ablation 5/6 du pancréas présentant une hyperplasie, dans l'autre, (5).
1 fois, (11) le résultat de la 2ème pancréatectomie n'est pas mentionné, la 1ère pancréatectomie des 2/3, ayant été un échec.

En conclusion, les expériences sont peu convaincantes et les indications de la pancréatectomie, très délicates à poser. Ces indications se fondent-elles sur la réalité, ou la suspicion d'un adénome, ou bien, plus simplement, sur l'existence d'un syndrome convulsivant avec hypoglycémie résistant au traitement médical bien conduit? Seule, une connaissance plus approfondie de ces éventualités, permettra de le préciser dans l'avenir.

6 - Evolution

Dans l'ensemble, nous avons peu de renseignements précis quant à la durée du traitement et l'évolution dans les observations publiées; cependant nous pouvons faire quelques remarques:

4 cas sont revus 2 à 3 ans après arrêt du traitement; l'amélioration clinique et biologique persiste.

6 cas sont réexaminés alors qu'ils sont traités depuis environ 1 an; l'amélioration clinique biologique est réelle mais quelques malaises hypoglycémiques sont notés.

Il se dégage de ces observations l'impression que, même dans les cas où le traitement n'a pas été adapté selon le schéma envisagé ci-dessus, les crises ont tendance à s'espacer et à diminuer en intensité, en 2 ans environ.

Le pronostic de cette affection est dominé par le risque de séquelles psychiques chez le nourrisson. En effet, sur 18 cas où on l'a mentionné, 10 (dont 3 ont subi des tests psycho-moteurs) présentent un retard mental important; ils ont été examinés, en moyenne, 20 à 22 mois après le début des signes cliniques (entre 3 mois et 46 mois).

3 cas ont seulement un léger retard; dans 1 cas (4), le retard, noté 4 mois après le début des accidents, disparaît ultérieurement.

Enfin, dans 1 cas (20), ce sont les troubles caractériels qui surviennent précocément et s'aggravent au cours de l'évolution, puis disparaissent complètement.

Le 2ème risque est celui d'une comitialité persistant après la disparition des accès d'hypoglycémie. La littérature ne le mentionne pas.

Le 3ème risque (18) est un retard de croissance dû à un régime carencé en Leucine, acide aminé essentiel.

1 décès est mentionné sans détails (16).

Dans l'ensemble, le pronostic semble sévère, mais en fait, on doit constater que les cas n'ont pas bénéficié d'un diagnostic précoce, ni de mesure thérapeutiques (médicamenteuses et diététiques) rigoureusement adaptées; par contre, (4, 22, 20) 3 cas ont été rapidement contrôlés, améliorés sans séquelles (les troubles mentaux préalablement mentionnés ont régressé).

Malgré ces cas favorables, il nous paraît encore prématuré de donner une opinion d'ensemble sur l'amélioration pronostique entraînée par le schéma thérapeutique indiqué plus haut.

7 - Anatomie pathologique

Le Pancréas a été examiné histologiquement chez 7 nourrissons ayant une hypoglycémie à la leucine; il ne s'agissait pas de prélèvements d'autopsie mais de constatations opératoires.

2 fois, le pancréas est considéré comme normal histologiquement (6 - 6).

2 fois (5 - 33), il est noté des altérations discrètes et non significatives des cellules pour un de ces cas, mêmes altérations au niveau du tissu interstitiel.

3 fois (5 - 15 - 11), il y avait une hyperplasie langerhansienne. Dans l'un de ces cas, le pancréas était normal lors d'une première intervention qui a cependant entraîné une pancréatectomie des 2/3, mais, ultérieurement, lors d'une 2ème exploration, on notait une hyperplasie du 1/3 restant.

En dehors de ces anomalies constatées dans les hypoglycémies chroniques sensibles à la leucine, nous rappelons 5 observations de sensibilité à la leucine au cours d'états hypoglycémiques associés à 1 carcinome (1 cas) à 1 adénome (4 cas). Dans 2 de ces cas, il est mentionné que cette sensibilité persiste après ablation de l'adénome.

PHYSIOPATHOLOGIE ET NOSOLOGIE

Dans le cadre des hypoglycémies chroniques du nourrisson, il en est pour lesquelles on a une explication étiologique et physiopathologique (glycogénoses, galactosémie intolérance au fructose). Pour d'autres, on a pu préciser seulement les circonstances de survenue et un mécanisme physiopathologique: c'est le cas de l'hypoglycémie à la L.-leucine, avec les travaux de Cochrane (1956).

Dans un troisième groupe, enfin, on a seulement mis en évidence une anomalie biologique qui est, peut-être, un mécanisme physiopathologique: tels, l'effondrement transitoire des 17 hydroxycorticoïdes plasmatiques (13) François et Bertrand, 1959), l'absence d'hypersécrétion urinaire des catécholamines après injection d'insuline (Zetterström et coll. 1959).

Pour les deux dernières de ces catégories d'hypoglycémies, et surtout pour la troisième, se pose le problème de leur spécificité: n'isole-t-on pas trop vite une maladie ou une entité définies? Ce point est une préoccupation majeure quand on aborde ce chapitre de physiopathologie d'une hypoglycémie

---

La L.-leucine, acide aminé contenu au taux de 10 % dans la caséine, est l'un des acides aminés indispensables pour la croissance; son catabolisme aboutit à la formation de radicaux d'acétylcoenzyme A, élément de base du métabolisme intermédiaire.

Chez l'individu normal, les aliments qui l'apportent (lait de vache notamment) ou la charge artificielle en cet acide aminé ne provoquent

pas d'hypoglycémie; néanmoins, son action, quoique minime, n'est pas nulle: réduction de la flèche d'hyperglycémie au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée per os, si l'ingestion de glucose est précédée de l'ingestion de caséine (Srinivasan (35).

Dans un certain nombre d'hypoglycémies "idiopathiques" du nourrisson (étiquette sur laquelle a insisté Mac Quarrie, (23) mais qui ne couvre qu'un tableau clinique et évolutif), Cochrane (5) a montré l'action hypoglycémiante, et souvent convulsivante, d'un régime riche en L.-leucine (remplacement du lait maternel par le lait de vache) ou d'une charge artificielle en caséine, en L.-leucine ou en acide a-cétoisocaproïque (le premier métabolite du catabolisme de la L.-leucine), ou en L isoleucine.

De la physiopathologie de l'hypoglycémie à la L.-leucine on ne sait actuellement qu'une chose: la L.-leucine a un pouvoir insulino-sécréteur chez ce type d'enfant; on y insistera plus loin.

Pour bien placer le problème physiopathologique, nous allons passer en revue les différents mécanismes par lesquels l'ingestion de L.-leucine pourrait provoquer, chez certains sujets, une hypoglycémie.

- On imagine mal que le rôle des apports alimentaires puisse consister en autre chose qu'en l'introduction dans l'organisme de L.-leucine.

- On ne connaît pas actuellement d'observations où un trouble de l'absorption intestinale, soit des glucides, soit des protides, ait pu provoquer une hypoglycémie chronique (le cas des gastrectomisés étant mis à part).

- A l'étape hépatique, on peut concevoir une perturbation de la néoglucogénèse, notamment à partir des protides, de la glycogénogénèse, de la glycogénolyse.

Il n'est pas impossible que l'ingestion de L.-leucine, chez certains enfants, déclenche ou aggrave une inhibition de la néoglucogénèse d'origine protidique; on n'a aucun argument actuellement en faveur de cette hypothèse, mais pas non plus d'arguments contre. A cet égard, il pourrait

être intéressant, chez l'animal d'expérimentation, de rechercher si l'ingestion de L.-leucine inhibe ou non la néoglucogénèse à partir de protides marqués.

Une augmentation du taux de formation de glycogène dans le foie est parmi les hypothèses suggérées par Payne et Woolf mais n'a pas reçu jusqu'ici confirmation.

Il n'existe pas, de façon habituelle, dans l'hypoglycépie à la L.-leucine, d'inhibition de la glycogénolyse car les épreuves d'hyperglycémie au glucagon et à l'adrénaline sont normales. Grumbach a montré également que la déplétion de glycogène hépatique n'est pas le principal mécanisme d'action de la L.-leucine: en donnant, per os, de la L.-leucine durant un test d'hyperglycémie à l'adrénaline, il a constaté que l'effet de la L.-leucine était neutralisé mais que la montée glycémique était moindre qu'après adrénaline seule. Mais on pourrait concevoir que l'ingestion de L.-leucine inhibe passagèrement la glycogénolyse hépatique: cette hypothèse a reçu un appui expérimental; la constatation, par Cochrane, d'un abaissement de la glycémie veineuse sus-hépatique chez un chien recevant une perfusion portale de L.-leucine.

- A l'étape périphérique, les facteurs pouvant expliquer l'hypoglycémie sont l'augmentation du dépôt de glycogène musculaire (30)(Payne et Woolf) et l'augmentation de la consommation musculaire du glucose.

En faveur de cette hypothèse, deux séries d'arguments, les uns expérimentaux, les autres cliniques.

Expérimentalement, Cochrane a noté l'augmentation de la consommation du glucose par le diaphragme de rat en présence de L.-leucine.

Cliniquement, Grumbach a constaté, après ingestion de L.-leucine, chez des hypoglycémiques type Cochrane, une augmentation du taux du lactate (maxima à 60 minutes), une diminution du taux du phosphate inorganique du plasma (minima à 45 minutes) et une augmentation des différences glycémiques capillaro-veineuses (maxima à 30 minutes).

Malgré l'absence de modification du flux sanguin périphérique, cette dernière constatation plaide, comme les précédentes, en faveur d'une augmentation de la consommation périphérique du glucose sous l'effet de la L.-leucine chez ce type d'enfants hypoglycémiques. Cette action supposée ne serait pas en désaccord avec l'existence d'un effet "insuline-like" accru par la L.-leucine.

- Mabry et di George ont envisagé l'hypothèse d'un blocage du métabolisme de la L.-leucine, au deuxième stade de sa dégradation.

Normalement, dans un premier stade, la désamination de la L.-leucine donne de l'acide α-céto-isocaproïque; dans un deuxième stade, celui-ci est transformé en isovalérylcoenzyme A; ultérieurement, successivement, du β-méthylcrotonylCoA, du β-hydroxyisovalérylCoA et du β-hydroxy-β-méthylglutarylCoA, la leucine aboutit à la formation d'acéto-acétate et d'acétylCoA. Toutes ces réactions sont réversibles sauf celle qui assure le passage de l'acide α-cétoisocaproïque à l'isovalérylCoA. Tous les auteurs admettent ce schéma métabolique depuis les travaux expérimentaux de Coon et Coll.

Mabry et di George ont constaté que l'acide α-cétoisocaproïque est hypoglycémiant (comme la L.-leucine et la L.-isoleucine) mais que l'isovalérylCoA ne l'est pas (contrairement à la constatation initiale de Cochrane utilisant un produit non entièrement purifié). Ils ont alors émis l'idée que l'acide α-cétoisocaproïque, dans l'hypoglycémie à la L.-leucine, ne pouvait être dégradé en isovalérylCoA et était retransformé en L.-leucine, réaction qui est réversible in vivo comme in vitro.

A supposer qu'il y eut un blocage de cet ordre, et qu'il fut seul en cause, il resterait à expliquer l'hypoglycémie car la L.-leucine n'est qu'une source relativement mineure d'acétylCoA. Mais surtout, on devrait trouver une accumulation dans le sang et l'urine du métabolite intermédiaire situé avant le blocage, c'est-à-dire d'acide α-cétoisocaproïque, ou de L.-leucine elle-même si le métabolite revient à ce stade; or, ce n'est pas le cas, même si on augmente la dose de charge en leucine ou en acide α-cétoisocaproïque.

- Comme dans toute hypoglycémie, on peut rechercher dans les cas de sensibilité à la L.-leucine un déséquilibre hormonal, baisse d'activité des antagonistes de l'insuline, notamment des corticoïdes, augmentation d'activité "insuline-like".

Grumbach a trouvé des taux normaux de 17 hydroxycorticoïdes plasmatiques dans un cas; il n'a pas constaté de modification significative de l'hypoglycémie après injection d'A.C.T.H. 3 jours de suite.

Jeune et Bertrand ont noté des taux très variables de 17 O.H. plasmatiques (sans rapport avec de faibles variations de la glycémie, dosée simultanément) et une élévation normale des 17 O.H. plasmatiques sous perfusion d'A.C.T.H.

Ces mêmes auteurs ont étudié dans un cas l'excrétion urinaire des catécholamines avant et après épreuve d'hypoglycémie provoquée à l'insuline: ils ont constaté l'élévation physiologique des catécholamines après insuline. Par contre, Chaptal et coll. (comme dans notre propre cas) ont noté une insuffisance de réponse adrénalinique à l'hypoglycémie.

L'impression tirée de ces divers travaux, sous réserve de confirmation ultérieure, est qu'il n'y a pas, dans ce type d'hypoglycémie, de baisse d'activité des antagonistes de l'insuline.

- Par contre, plusieurs travaux ont montré l'action "insuline-like" de la L.-leucine et les rapports entre la "sensibilité à la L.-leucine et une hyperplasie possible des cellules b des îlots de Langerhans.

Randle a dosé l'activité insuline-like du plasma chez trois malades de Cochrane en étudiant la consommation de glucose par le diaphragme de souris après addition du plasma examiné dilué au 1/4: il a trouvé 1 fois sur 3 une activité accrue.

Renold, par la technique de la graisse épididymaire de rat (mesure de l'oxydation du glucose 1-C_{14} en $C_{14}O_2$ par ce tissu adipeux en présence de sérum), a constaté à deux reprises chez un sujet une augmentation de l'activité insulinique; chez l'autre, l'activité était normale.

L'inconvénient de ces méthodes in vitro de dosage de l'activité insulinique, comme des méthodes in vivo (injection de sérum humain à des rats hypophysectomisés et surrénalectomisés) est de donner des chiffres de base assez discordants suivant les auteurs, et parfois même très variables suivant les individus pour un même laboratoire.

La méthode immunochimique de Yalow et Berson est plus compliquée mais plus précise: elle donne des taux normaux de 20 à 30 milliunités/cc; Grumbach lui accorde la valeur d'un véritable dosage de l'insuline circulante elle-même (et non pas d'un mécanisme indirect de réhaussement de l'activité insulinique du plasma, comme par exemple une inhibition de l'insulinase).

Les enfants atteints d'hypoglycémie à la L.-leucine testés par cette méthode avaient, dans la majorité des cas, une activité insulinique plasmatique accrue; on ne sait si les observations où ce n'est pas le cas réagissent à la L.-leucine par un mécanisme différent.

Si on essaye de préciser davantage, la question se pose de savoir s'il existe une augmentation, directe ou indirecte, du taux de production et ou de libération de l'insuline par les îlots de Langerhans ou une diminution du taux de destruction de l'insuline endogène, comme par exemple une diminution de l'inhibition de l'inactivation de l'insulinase, enzyme qui catalyse le clivage de la molécule d'insuline (Mirsky).

Grumbach estime improbable que l'augmentation de l'activité insulinique du plasma soit secondaire à l'inhibition des mécanismes inactivant l'insuline en raison de l'importance de l'insuline n'ont pas une action aussi brutale.

La L.-leucine, comme la L.-isoleucine et l'acide α-cétoisocaproïque semblent donc stimuler la sécrétion d'insuline. Peut-être le lieu d'action est-il extra-pancréatique et l'effet sur les îlots de Langerhans se fait-il par un mécanisme insulinotrope ou nerveux; il s'agit plus probablement (Grumbach) d'un effet direct sur la sécrétion d'insuline par les cellules β. A cet égard, on peut se demander si l'action de la L.-leucine

est semblable ou non à celle des sulfamides hypoglycémiants: la constatation, par Grumbach, de l'inefficacité de la tolbutamide dans un cas d'hypoglycémie à la L.-leucine pourrait faire penser que ces deux produits agissent par un mécanisme différent mais il y a une similitude de faits qui mérite d'être signalée: les sulfamides hypoglycémiants dérivés de la sulfonylurée, comme la L.-leucine, sont capables d'accroître l'activité insulinique du plasma même si la glycémie est basse et, dans ces conditions de favoriser l'hyperplasie du tissu insulaire.

Les rapports entre sensibilité à la L.-leucine et hyperplasie des îlots de Langerhans doivent être signalés: Coodin et Haworth ont constaté, dans 1 cas de Cochrane une hyperplasie des cellules β, mais ne l'ont pas retrouvé dans 1 autre. Schwartz, Weisenfeld ont trouvé un adénome langerhansien dans 2 cas d'hypoglycémie à la L.-leucine. On peut ainsi se demander si l'hyperplasie du tissu langerhansien n'est pas un phénomène réactionnel à une activité insulinique plasmatique accrue. La disparition de la sensibilité à la L.-leucine notée après extirpation de l'adénome dans certains cas fait penser qu'il y a un lien précis entre cette hyperplasie et la sensibilité à la L.-leucine.

Il est intéressant de signaler, d'autre part, qu'une hypoglycémie induite par la L.-leucine a été observée dans les circonstances suivantes:

- Chez deux diabétiques, après traitement par la chlorpropamide;

- Chez des sujets normaux, après administration de chlorpropamide pendant plusieurs jours (15 expériences sur 9 sujets);

- Chez des sujets normaux, après insuline-retard à dose suffisante (12 fois sur 15 expériences).

On doit signaler, pour terminer, l'intérêt qu'il y aurait à multiplier le test à la L.-leucine dans les divers types d'hypoglycémie chronique du nourrisson, pour apprécier sa spécificité, et l'utilité d'études génétiques poussées, en raison de l'incidence familiale parfois signalée.

C O N C L U S I O N S.

A l'occasion d'une observation personnelle d'hypoglycémie du nourrisson avec sensibilité à la L.-leucine, la littérature est passée en revue. On analyse la symptomatologie clinique et biologique, on discute les indications thérapeutiques ainsi que la physiopathologie et la nosologie de ce type d'hypoglycémie.

1 - Les manifestations cliniques apparaissent, en moyenne, vers 3 mois, favorisées par l'allaitement artificiel, plus riche en caséine que le lait de femme. L'élément majeur en est la crise convulsive, souvent post-prandiale.

2 - La glycémie est et reste franchement basse entre les accès convulsifs. Les épreuves habituelles d'hyperglycémie et d'hypoglycémie provoquée n'ont rien de caractéristique.

3 - L'épreuve à la caséine ou à la L.-leucine per os exacerbe transitoirement l'hypoglycémie, de façon constante.

4 - Le traitement est dominé par le souci de prévenir les séquelles psychiques, favorisées par la répétition des crises.

Il comporte avant tout la mise en oeuvre de mesures diététiques: absorption de sucre une demi-heure après les repas,
restriction des aliments riches en caséine, en s'efforçant d'éviter une carence génératrice de troubles de la croissance.

Si les résultats de ce traitement sont favorables dans l'immédiat, le pronostic d'avenir est plus difficile à juger, de même que les indications et l'efficacité des corticoïdes.

5 - On observe assez souvent une incidence familiale et, notamment, des cas latents dans l'entourage, dépistés par le test à la L.-leucine. Mais l'étude génétique en est encore à son début.

6 - Par diverses méthodes de dosage, on a montré l'association, à l'hypoglycémie induite par la leucine, d'une augmentation de l'activité "insulin-like" du plasma, seule notion physiopathologique actuellement acquise.

7 - On a admis d'abord que l'hypoglycémie induite par la L.-leucine constituait une entité clinique bien définie. Plusieurs arguments incitent à penser que cette notion doive peut-être être remise en cause, comme c'est le cas pour d'autres "types" d'hypoglycémie du nourrisson récemment décrits.

Vu, le Président de Thèse:

Professeur R. TURPIN

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E.

1 - BEHAL F.J. and THORNTON N. -
Leucine induced hypoglycemia in certain children. Fed. Proc. 19 - 10, 1960.

2 - BROBERGER -JUNGER I and ZETTERSTROM
Studies in spontanéous hypoglycemia in childhood. J. of Pediat. 55 - 713 - 1959.

3 - BUTTERFIELD- WHICHELOW W. WOOLF L.-
Hypoglycemia response to leucine in a leucine sensitive man. Nature (Londres) 1960 188 - 70 - 1/10.

4 - CHAPTAL J. - JEAN R. DOSSA D. - GUILLANMOT. et MOREL G.
Etude clinique et biologique d'un nourrisson atteint d'hypoglycémie récurrente par sensibilité à la leucine. Soc. fr. ped. (Sect. Montpellier) séance du 22/1/1961.

5 - COCHRANE W. PAYNE SIMPKISS M. et WOOLF L.
Familial hypoglycemia precipitatd by amino acids. J. Clin. Invest. 35-411-1956.

6 - COCHRANE W.
Idiopathic infantile hypoglycemia and leucine sensitivity - Metabolism. 9, 4, 386-99. 1960.

7 - COCHRANE W.
Studies in the Relationship of amino acids to infantile hypoglycemia. Am. J. Dis childr. 99-476-1960.

8 - COCHRANE and MOYA.

The relationship of aminoacids to idiopathic hypoglycemia
Am. J. Dis.-Childr. 98 - 5 - 11 - 1959 page 572-74.

9 - CONARD

Acta medica belgica, Bruxelles - 1955.

10 - CORNBLATH M. - ODELL G.B. - LEVIN - Ey.

Symptomatic néonatal hypoglycemia associated with toxemia of pregnancy. J. of Pediatr. 55 - 5 - 545 - 1959.

11 - CRIGLER J.F. - KNAPP. - CHAGNON. -

Observations on the metabolic effects of glucagon and grouth hormon in an enfant with idiopathic hypoglycemia and hyper-insulinism. Am. - J.-Dis Childr. 96 - 432 - 1958.

12 - DAGENAIS PERUSSE - BARIEL.

Hypoglycémies spontanées chez l'enfant. Union Med. Canada 1960-894-429.

13 - FAJANS S.S. - POWER. L. MD. et Coll.

Studies on the mecanism of leucine Hypoglycemia
J. of laboratory and Clinic. Med.
Tome 56 - N° 5 - 810 - 1960.

14 - FRANCOIS R. - JEUNE M. - BERTRAND J.

Hypoglycémie essentielle chez 2 enfants, guérison par ACTH. Etude des corticoïdes sanguins au cours de l'évolution.
Mod. Probl. Pediat. 4 - 354 - 1959.

15 - GRUMBACH MM. - KAPLAN

Amino acid and α kéto acid induced hyper-insulinism in the leucine sensitive type of infantile and childhood, hypoglycemia. J. Pediat. 1960 - 57; 3, 346-62.

16 - HADDAD M.M. -

Communication personnelle à Mabry 5 Ped. 57-1960.

17 - HARRIS M.M. et HARRIS R.S.

Effect of Insulin hypoglycemia and glucose on various amino-acids in blood of mental patients Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 1947 - 64, 471.

18 - HARTMANN A.F. - WOHLTMANNHJ HOLOWACH J. CALDWELL B.M.

Studies in hypoglycemia J. of Pediat. 56, 2,211-33, 1960.

19 - HAWORTH-COODIN -

Idiopathie spontaneous hypoglycemia in children report of seven cases and review. J. Pediatr. 25, 748, mai 1960.

20 - JEUNE M. - MARTIN J. - COTTE J. - HERMIER M. -

L'hypoglycémie fonctionnelle sensible à la L.-leucine à propos d'1 cas. Pédiatrie Tome 16 - N° 5 - 1961.

21 - KINSBOURNE M. and WOOLF.

Idiopathie Infantile Hypoglycemia Arch. Of. Disease in Childhood. 34 - 174 - Avril 1959 page 166;

22 - LOEB. H. - GILLET. P et WIEN (H. VAN) -

Etude d'un cas d'hypoglycémie réactionnelle à la L.-leucine Acta Paediat. Belg. 14-34-74 page 190 - 1960.

23 - MACKENZIE DY WOOLF LI. -

Maple syrup disease Brit Med. J. 10-90 1959

24 - MAC QUARRIE I.

Idiopathic spontaneousty occuniuf hypoglycemia in infants Am. J. Dis. Childr. 87, 399, 1954.

25 - Mac QUARRIE -

Ulstrom - Ziegler. Random notes Concerning the etiological mechanisms and treatment of spontaneous hypoglycemia. Acta Acta Paedic. Suppl. 100-481-1954.

26 - MABRY CC, DIGEORGE AM. AUERBACH. V.H. -

Additionnal observations concerning the defect in an infant with hypoglycemia precipitated by L.-leucine Am. J. dis. Child. 98 - 619 - 1959.

27 - MABRY et Coll. -
Leucine induced hypoglycemia I Clinical observations and diagnostic consideration J. Pediat. 1960 - 57 - 10 526-38.

28 - II Studies concerning other amino acids and leucine metabolites J. Ped. 1960 - 57 - 10 - 539.

29 - MABRY et Coll. -
Elevated Serum Insulin associated with leucine induced hypoglycemia Nature N° 4755 - 1960.

30 - MABRY -
Leucine induced hypoglycemia a review and Speculation. Am. J. of Med. Sciences page 792 - Déc. 1960.

31 - NATHAN -
Communication personnelle à Mabry (29)

32 - OVERSTREET -
Communication " " " (29)

33 - PAYNE W.W. WOOLF L.J. -
Familial hypoglycemia precipitated by amino acids. Mod. Probl. Paediat. 4 - 369 - 1959 (S. Karger, Basel in New-York)

34 - RANDLE. P.J.
Assay of plasma Insulin-activity by the rat diaphragme method. Brit. Med. J. 1 - 1237 - 1954.

35 - ROSENTHAL -
Communication personnelle à Cochrane (6)

36 - ROYER -
Les hypoglycémies de l'enfant et du nourrisson. Les cahiers du collège de Médecine des Hôpitaux de Paris - 7 - 469 - 1960.

37 - SCHUBERT -
Communication personnelle à Cochrane - 1960.

38 - SCHWARTZ T.B. - FLANAGAN G.C. - STUPPY G.W. - TARUM. D.W.
The hypoglycemic effet of L.-Leucine in organic hyperinsulism. J. Lab/ Clin. Med. 54 - 944 - 1959.

39 - SNYDERMAN - ROITMAN. - HOLT.

Essentiel Amino Acid requirements of Infants - Leucine - Am. J. Dis. Childr. 102.2. Août 1961.

40 - SNYDERMAN - CUSWORTH. ROITMAN HOLT.

Amino Acid Inter relationship. The Effect of variation in Leucine intake Abstract Fed. Proc. 18 - 546-1959.

41 - SRINIVASAN N. -

Effets of certain protein foods on blood Sugar levels and glucose tolerance Lancet, 2, 317, 1957.

42 - ULSTROM - R.A. - SANFILIPPO S.J. -

Further studies of idiopathic hypoglycemia Am. J. dis. Childr. 94 - 569 - 1957.

43 - WEISENFELD GOLDEN -

20ème congrès ass. Americain du diabète Adénome langerhansien avec test à la leucine positif et augmentation de l'insuline plasmatique 12/6/60.

44 - WOOLF. W. -

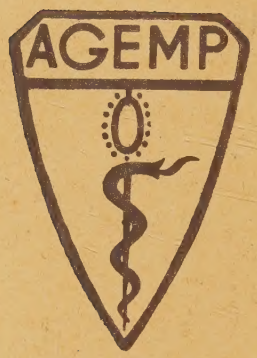
The hypoglycemic effect of leucine and Isovaleric acid. Clin. Chim. Acta 5 - 3 - page 327 - 1960.

45 - YALOW R.S. - BERSON S.A. -

Immuno Assay and Endogenous plasma in man - I Clin - Invest. 39 - 1157 - 1960.

46 - ZETTERSTROM R. -

Spontanous hypoglycemia failure to increase adrenalin Secretion after Insulin boad. Mod. Prob. Paediat.
4, 353 - 1959 (S. Karger Basel (New-York).



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V^e^
Téléphone : ODÉon 58-90